



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
Las Malvinas son argentinas

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-67527747-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2022-67527747-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VANZANT / GEFITINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, GEFITINIB 250 mg; aprobado por Certificado N° 58.800.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL

## DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada VANZANT / GEFITINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, GEFITINIB 250 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2022-113008507-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2022-113008516-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.800 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición, con los proyectos de prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-67527747-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa  
Date: 2022.11.08 17:14:41 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.11.08 17:14:53 -03:00



## **INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

Industria Argentina

VANZANT

GEFITINIB 250 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Vía de administración: oral

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunquetengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es Vanzant y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Vanzant
3. Cómo tomar Vanzant
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Vanzant
6. Contenido del envase e información adicional

### **1. Qué es Vanzant y para qué se utiliza**

Vanzant contiene el principio activo gefitinib, el cual bloquea una proteína llamada "receptor del factor de crecimiento epidérmico" (EGFR). Esta proteína

está implicada en el crecimiento y propagación de las células tumorales. Gefitinib se emplea para tratar adultos con cáncer de pulmón no microcítico. Este cáncer es una enfermedad en la que se forman células malignas (cancerosas) a partir de los tejidos del pulmón.

## **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Vanzant**

### **No tome Vanzant**

- si es alérgico a gefitinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la composición punto 6.).
- si está en periodo de lactancia.

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Vanzant

- si tiene o ha tenido cualquier otro problema de pulmón. Algunos problemas pulmonares pueden empeorar durante el tratamiento con gefitinib.
- si alguna vez ha tenido problemas en su hígado.

### **Niños y adolescentes**

Vanzant no está indicado en niños y adolescentes menores de 18 años.

### **Toma de Vanzant con otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

En particular, informe a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Fenitoína o carbamazepina (para la epilepsia).
- Rifampicina (para la tuberculosis).
- Itraconazol (para infecciones por hongos).
- Barbitúricos (un tipo de medicamento empleado para problemas de sueño).
- Plantas medicinales que contienen Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*, usado para la depresión y ansiedad).
- Inhibidores de la bomba de protones, antagonistas-H2 y antiácidos (para

úlceras, indigestión, ardor de estómago y para reducir ácidos en el estómago). Estos medicamentos pueden afectar al mecanismo por el que actúa gefitinib.

- Warfarina (un anticoagulante oral para prevenir coágulos sanguíneos). Si está tomando un medicamento que contiene este principio activo, su médico puede necesitar realizarle análisis de sangre más a menudo.

Si se encuentra en alguna de estas situaciones, o si tiene dudas, consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar gefitinib.

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Se recomienda que evite quedarse embarazada durante el tratamiento con gefitinib, ya que este medicamento puede causar daño a su bebé.

No tome gefitinib si está en periodo de lactancia por la seguridad de su bebé.

### **Conducción y uso de máquinas**

Si se siente débil mientras toma este medicamento, tenga cuidado al conducir o utilizar herramientas o máquinas.

### **Vanzant contiene lactosa**

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

## **3. Cómo tomar Vanzant**

### **Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.**

En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

- La dosis recomendada es un comprimido de 250 mg al día.
- Tome el comprimido aproximadamente a la misma hora cada día.
- Puede tomar el comprimido con o sin alimentos.

- No tome antiácidos (para reducir el nivel de ácido de su estómago) 2 horas antes o 1 hora después de tomar gefitinib.

Si tiene problemas para tragar el comprimido, disuélvalo en medio vaso de agua (sin gas). No use ningún otro líquido. No triture el comprimido. Remueva el agua hasta que el comprimido se haya disuelto. Esto puede tardar hasta 20 minutos. Beba el líquido inmediatamente. Para asegurar que se ha bebido todo medicamento, enjuague bien el vaso con medio vaso de agua y bébaselo.

### **Si toma más Vanzant del que debe**

Si ha tomado más comprimidos de los que debía, contacte con su médico o farmacéutico inmediatamente.

***"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:***

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital Nacional "A. Posadas" Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

### **Si olvidó tomar Vanzant**

Lo que debe hacer si olvida tomar un comprimido depende de cuánto tiempo falta hasta su próxima dosis.

- Si quedan 12 horas o más hasta su próxima dosis: tome el comprimido olvidado tan pronto como se acuerde. Luego tome la siguiente dosis como siempre.
- Si quedan menos de 12 horas hasta su próxima dosis: no tome el comprimido olvidado. Luego tome el siguiente comprimido a la hora habitual. No tome una dosis doble (dos comprimidos a la vez) para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Informe inmediatamente a su médico si nota alguno de los siguientes efectos adversos -puede necesitar tratamiento médico urgente:**

- Reacción alérgica (frecuentes), particularmente si los síntomas incluyen cara, labios, lengua o garganta hinchadas, dificultad para tragar, habones, urticaria y dificultad para respirar.
- Dificultad grave para respirar, o empeoramiento repentino de la dificultad para respirar, posiblemente con tos o fiebre. Esto puede significar que tiene una inflamación de los pulmones denominada "enfermedad pulmonar intersticial". Esto puede afectar aproximadamente a 1 de cada 100 pacientes que toman gefitinib y puede suponer un riesgo para la vida.
- Reacciones cutáneas graves (raras) que afectan a zonas extensas de su cuerpo. Los síntomas pueden incluir enrojecimiento, dolor, úlceras, ampollas, y descamación de la piel. También puede afectar a los labios, nariz, ojos y genitales.
- Deshidratación (frecuentes) causada por diarrea persistente o grave, vómitos (ganas de vomitar), náuseas (sensación de malestar) o pérdida del apetito.
- Problemas oculares (poco frecuentes), como dolor, enrojecimiento, ojos llorosos, sensibilidad a la luz, cambios en la visión o retraimiento de las pestañas. Esto puede significar que tiene una úlcera en la superficie del ojo (córnea).

**Informe a su médico tan pronto como sea posible si nota alguno de los siguientes efectos adversos: Muy frecuentes: efectos adversos (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)**

- Diarrea
- Vómitos
- Náuseas
- Reacciones cutáneas como erupción de tipo acné, que a veces se presenta como picor consecuencia y/o grietas en la piel
- Pérdida de apetito

- Debilidad
- Enrojecimiento o dolor de boca
- Aumento del enzima hepático alanina aminotransferasa en los análisis de sangre; si este incremento es demasiado elevado, su médico puede recomendarle que deje de tomar Gefitinib.

**Frecuentes: efectos adversos (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)**

- Sequedad de boca
- Sequedad, enrojecimiento o picor de ojos
- Enrojecimiento y dolor de párpados
- Problemas en las uñas
- Pérdida de cabello
- Fiebre
- Hemorragia (como sangrado por la nariz o sangre en su orina)
- Proteínas en su orina (se detecta con un análisis de orina)
- Aumento de bilirrubina y de otra enzima hepática conocida como aspartato aminotransferasa en los análisis de sangre; si este incremento es demasiado elevado, su médico puede recomendarle que deje de tomar gefitinib
- Aumento de niveles de creatinina en los análisis de sangre (relacionado con la función del riñón)
- Cistitis (sensación de quemazón al orinar y necesidad de orinar de forma frecuente y urgente)

**Poco frecuentes: efectos adversos (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)**

- Inflamación del páncreas. Los síntomas incluyen dolor muy grave en la parte superior del área del estómago y náuseas y vómitos intensos.
- Inflamación del hígado. Los síntomas pueden incluir una sensación de malestar general, con o sin posible ictericia (coloración amarillenta de la piel y de los ojos). Este efecto adverso es poco frecuente; sin embargo, algunos pacientes han fallecido debido a ello.
- Perforación gastrointestinal.



- Reacciones alérgicas en la palma de las manos y planta de los pies incluyendo hormigueo, adormecimiento, dolor, inflamación o enrojecimiento (conocido como síndrome eritrodisestesia palmo-plantar o síndrome de los pies y manos).

**Raros: efectos adversos (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)**

- Inflamación de los vasos sanguíneos de la piel. Esto puede tener la apariencia de hematoma o zonas de erupción cutánea que no desaparecen tras presionarlas.
- Cistitis hemorrágica (sensación de quemazón al orinar y necesidad de orinar de forma frecuente y urgente, con presencia de sangre en la orina).

**Comunicación de efectos adversos**

Es importante comunicar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Ante cualquier inconveniente con el medicamento el paciente se puede comunicar directamente con el laboratorio Microsules Argentina o con Farmacovigilancia de ANMAT.

***“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:***

***<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”.***

**5. Conservación de Vanzant**

Conservar en su envase original, en un lugar seco, a temperatura ambiente entre 15° y 30° C.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja y el blíster. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

**6. Contenido del envase e información adicional**

## **Composición**

Cada comprimido recubierto contiene:

Gefitinib 250 mg

Excipiente: Lactosa monohidrato 163,5 mg, Celulosa microcristalina 50 mg, Croscarmelosa sódica 20 mg, Povidona 10 mg, Laurilsulfato de sodio 1,5 mg, Estearato de magnesio 5 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa 3,7 mg, Triacetina 1,05 mg, Óxido de hierro rojo 0,9 mg, Óxido de hierro amarillo 0,9 mg, Dióxido de titanio 3,17 mg

Presentación: Envases con 14, 28 y 30 comprimidos recubiertos

**"Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños"**  
**Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica**  
**y no puede repetirse sin nueva receta médica**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°58.800

**Dirección técnica:** Gabriel Saez. Farmacéutico.

**MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.**

*Ruta Panamericana km 36,5 (B1619IEA)*

*Garín (Pdo. de Escobar) - Pcia. de Buenos Aires*

TE (03327) 452629

[www.microsules.com.ar](http://www.microsules.com.ar)

Elaborado en:

Fecha última revisión:



SAEZ Gabriel  
CUIL 20209657806



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-67527747- MICROSULES - inf pacientes - Certificado N58.800

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.10.22 17:00:05 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.10.22 17:00:06 -03:00



## PROYECTO DE PROSPECTO PARA EL PROFESIONAL DE LA SALUD

### **VANZANT**

#### **GEFITINIB 250 mg**

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Vía de administración: oral

### **COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto contiene:

Gefitinib 250 mg

Excipiente: Lactosa monohidrato 163,5 mg, Celulosa microcristalina 50 mg, Croscarmelosa sódica 20 mg, Povidona 10 mg, Laurilsulfato de sodio 1,5 mg, Estearato de magnesio 5 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa 3,7 mg, Triacetina 1,05 mg, Óxido de hierro rojo 0,9 mg, Óxido de hierro amarillo 0,9 mg, Dióxido de titanio 3,17 mg

### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Inhibidor de la proteína quinasa; Código ATC: L01XE02

### **INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

VANZANT está indicado para tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón a células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, en pacientes con mutaciones activadoras de EGFR-TK.

VANZANT está indicado para tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón a células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, en pacientes con mutaciones activadoras de la proteína quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR-TK)

VANZANT está indicado para tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón a células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, en pacientes que han recibido previamente quimioterapia.

## **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

El factor de crecimiento epidérmico (EGF) y su receptor (EGFR [HER1; ErbB1]) han sido identificados como los elementos clave que promueven el proceso de crecimiento celular y proliferación de células normales y cancerígenas. La mutación activadora del EGFR en una célula cancerígena es un factor importante en el aumento del crecimiento de la célula tumoral, en el bloqueo de la apoptosis, en el aumento de la producción de factores angiogénicos y para facilitar los procesos de metástasis.

Gefitinib es una molécula pequeña que inhibe selectivamente la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico y es un tratamiento efectivo para pacientes con tumores con mutaciones activadoras del dominio de la tirosina quinasa del EGFR independientemente de la línea del tratamiento. No se ha mostrado actividad clínicamente relevante en pacientes con tumores con mutación negativa del EGFR conocida.

## **FARMACOCINÉTICA**

### **Absorción**

Tras la administración oral de Gefitinib, la absorción es moderadamente lenta y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan generalmente entre 3 y 7 horas después de la administración. La biodisponibilidad absoluta media es del 59 % en pacientes con cáncer. La exposición a Gefitinib no se altera significativamente por el alimento. En un ensayo en voluntarios sanos en los que el pH gástrico se mantenía por encima de pH 5, la exposición a Gefitinib se redujo en un 47 %, probablemente debido a la dificultad de Gefitinib para solubilizarse adecuadamente en el estómago.

### **Distribución**

Gefitinib tiene un volumen de distribución medio en el estado estacionario

de 1.400 l indicando una amplia distribución en los tejidos. La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 90 %. Gefitinib se une a la albúmina sérica y a la glicoproteína ácida alfa 1.

Datos *in vitro* indican que Gefitinib es un sustrato para la proteína de transporte de membrana Pgp.

### **Metabolismo**

Los datos *in vitro* indican que el CYP3A4 y CYP2D6 son las principales isoenzimas del citocromo P450 implicadas en el metabolismo oxidativo de Gefitinib. En estudios *in vitro* se ha observado que Gefitinib presenta un potencial limitado para inhibir el CYP2D6. En estudios en animales, Gefitinib no muestra efectos de inducción enzimática ni inhibición significativa (*in vitro*) de cualquier otro enzima del citocromo P450.

Gefitinib se metaboliza extensamente en humanos. Se han identificado completamente cinco metabolitos en heces y 8 metabolitos en plasma. El principal metabolito identificado fue O-desmetil gefitinib, el cual es 14 veces menos potente que Gefitinib en la inhibición del crecimiento celular estimulado por el EGFR y no tiene efecto inhibitorio sobre el crecimiento de células tumorales en ratones. Por lo tanto, se considera improbable que contribuya a la actividad clínica de Gefitinib.

Se ha demostrado *in vitro* que la formación de O-desmetil gefitinib es vía CYP2D6. El papel de CYP2D6 en el aclaramiento metabólico de Gefitinib ha sido evaluado en un ensayo clínico en voluntarios sanos genotipados para el estado del CYP2D6. En metabolizadores lentos no se produjeron niveles medibles de O-desmetil gefitinib. Los niveles de exposición a Gefitinib alcanzados en ambos grupos de metabolizadores, lentos y rápidos, fueron amplios y solapados pero la exposición media a Gefitinib fue 2 veces mayor en el grupo de metabolizadores lentos. Las exposiciones promedio más altas que se podrían alcanzar en individuos con CYP2D6 no activo pueden ser clínicamente relevantes, ya que los efectos adversos están relacionados con la dosis y exposición.

### **Eliminación**

Gefitinib es excretado principalmente en forma de metabolitos por vía fecal, siendo la eliminación renal de Gefitinib y sus metabolitos de menos del 4 % de la dosis administrada.

El aclaramiento plasmático total de Gefitinib es de aproximadamente 500 ml/min y la semivida terminal media es de 41 horas en pacientes con cáncer. La administración de Gefitinib una vez al día produjo una acumulación de 2 a 8 veces, alcanzándose niveles de estado estacionario entre 7 y 10 dosis. En estado estacionario, las concentraciones plasmáticas circulantes se mantienen generalmente dentro de un rango de 2 a 3 veces durante el intervalo de dosificación de 24 horas.

### **Poblaciones especiales**

A partir de los análisis de datos farmacocinéticos poblacionales en pacientes con cáncer, no se identificó ninguna relación entre la concentración mínima prevista en el estado estacionario y la edad, peso corporal, sexo, raza, o clearance de creatinina del paciente (por encima de 20 ml/min).

### **Insuficiencia hepática**

En un ensayo fase I abierto en el que se administró una dosis única de 250 mg de Gefitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave debida a cirrosis (de acuerdo a la clasificación de Child- Pugh), se observó un aumento en la exposición en todos los grupos comparado con los controles sanos. Se observó un aumento promedio en la exposición a Gefitinib de 3,1 veces en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave. Ninguno de los pacientes tenía cáncer, todos presentaban cirrosis y algunos tenían hepatitis. Este aumento en la exposición puede ser de relevancia clínica ya que las reacciones adversas están relacionadas con la dosis y exposición a Gefitinib.

Gefitinib ha sido evaluado en un ensayo clínico llevado a cabo en 41 pacientes con tumores sólidos, y función hepática normal, o insuficiencia hepática moderada o grave (clasificada de acuerdo con los valores basales

de los grados de los Criterios Comunes de Toxicidad para AST, fosfatasa alcalina y bilirrubina) debida a metástasis hepáticas. Se observó que tras la administración diaria de 250 mg de Gefitinib, el tiempo hasta alcanzar el estado estacionario, el aclaramiento plasmático total ( $C_{maxSS}$ ) y la exposición en el estado estacionario ( $AUC_{24SS}$ ) eran similares para los grupos con función hepática normal e insuficiencia hepática moderada. Los datos de 4 pacientes con insuficiencia hepática grave debida a metástasis hepáticas sugirieron que las exposiciones en estado estacionario en estos pacientes eran también similares a aquellos pacientes con función hepática normal.

### **Datos preclínicos sobre seguridad**

En estudios clínicos no se observaron reacciones adversas, pero las observadas en animales a niveles de exposición similares a los niveles de exposición clínica y con posible relevancia en el uso clínico fueron las siguientes:

- Atrofia del epitelio corneal y translucencias corneales
- Necrosis papilar renal
- Necrosis hepatocelular e infiltración de macrófagos sinusoidales eosinofílicos

Los datos de estudios preclínicos (*in vitro*) indican que gefitinib tiene el potencial de inhibir el proceso de repolarización del potencial de acción cardíaco (por ejemplo, el intervalo QT). La experiencia clínica no ha mostrado una asociación causal entre la prolongación del intervalo QT y gefitinib.

En la rata se observó una reducción en la fertilidad en hembras para una dosis de 20 mg/kg/día.

Estudios publicados han mostrado que ratones genéticamente modificados, que carecen de expresión del EGFR, muestran defectos de desarrollo, relacionados con inmadurez epitelial en una variedad de órganos incluyendo la piel, tracto gastrointestinal y pulmón. Cuando se administró gefitinib a ratas durante la organogénesis, no se produjeron efectos sobre el desarrollo embrionario a la dosis más alta (30 mg/kg/día).

Sin embargo en el conejo, se observó una reducción en los pesos fetales a dosis de 20 mg/kg/día y superiores. No existieron malformaciones inducidas



por el compuesto en ninguna de las especies. Cuando se administró gefitinib a la rata durante la gestación y el parto, hubo una disminución en la supervivencia de las crías para una dosis de 20 mg/kg/día.

Tras la administración oral de gefitinib marcado con C-14 a ratas lactantes 14 días después del parto, las concentraciones de radiactividad en la leche fueron de 11 a 19 veces mayores que en sangre.

Gefitinib no ha mostrado potencial genotóxico.

Durante un estudio de carcinogenicidad a 2 años de duración en ratas se observó un pequeño, aunque estadísticamente significativo aumento de la incidencia de adenomas hepatocelulares tanto en ratas macho como hembra y hemangiosarcomas ganglionares mesentéricos en ratas hembra sólo a la dosis más alta (10 mg/kg/día). Los adenomas hepatocelulares también fueron observados en un estudio de carcinogenicidad a 2 años en ratones, durante el que se observó un pequeño aumento de la incidencia de estos tumores en ratones macho para la dosis intermedia, y tanto en ratones macho como hembra para la dosis más alta. Los efectos alcanzaron significancia estadística para los ratones hembra, pero no para los machos. Tanto en ratones como en ratas no hubo margen en exposición clínica para los niveles sin efecto. La relevancia clínica de estos hallazgos es desconocida.

Los resultados de un estudio de fototoxicidad *in vitro* han mostrado que gefitinib puede tener potencial fototóxico.

## **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

El tratamiento con Vanzant se debe iniciar y supervisar por un médico con experiencia en empleo de terapias antineoplásicas.

La posología recomendada es un comprimido de 250 mg una vez al día. Si se olvida una dosis de Vanzant, debe tomarse tan pronto como el paciente se acuerde. Si hasta la siguiente dosis existe un periodo menor de 12 horas, el paciente no debe tomar la dosis omitida. Los pacientes no deben tomar una dosis doble (dos dosis al mismo tiempo) para compensar la dosis omitida.

### **Población pediátrica**

La seguridad y eficacia de Gefitinib en niños y adolescentes menores de 18 años no ha sido determinada.

### **Insuficiencia hepática**

Los pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (grado B o C de Child-Pugh) debida a cirrosis presentan concentraciones plasmáticas de Gefitinib elevadas. Estos pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar posibles reacciones adversas. Las concentraciones en plasma no aumentaron en pacientes con aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina o bilirrubina elevadas debido a metástasis hepáticas.

### **Insuficiencia renal**

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal si tienen un clearance de creatinina  $> 20$  ml/min. En pacientes con un clearance de creatinina  $\leq 20$  ml/min los datos disponibles son limitados y se aconseja precaución.

### **Pacientes de edad avanzada**

No se requiere ajuste de dosis en función de la edad del paciente.

### **Metabolizadores lentos del CYP2D6**

En pacientes que se conoce presentan genotipo metabolizador lento del CYP2D6 no está recomendado un ajuste específico de dosis, pero estos pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar posibles reacciones adversas.

### **Ajuste de dosis por toxicidad**

Los pacientes con diarrea mal tolerada o reacciones adversas cutáneas pueden ser manejados satisfactoriamente interrumpiendo brevemente el tratamiento (hasta 14 días) y reinstaurándolo después a una dosis de 250 mg. Los

pacientes que no puedan tolerar el tratamiento tras la interrupción de la terapia, deben discontinuar el tratamiento con Gefitinib y se considerará un tratamiento alternativo.

### **Forma de administración**

El comprimido se puede tomar con o sin alimentos, aproximadamente a la misma hora cada día. El comprimido puede ser tragado entero con agua o si la administración de los comprimidos enteros no es posible, pueden ser administrados como una dispersión en agua (no carbonatada). No deben usarse otros líquidos. Sin tritularlo, se debe echar el comprimido en medio vaso de agua. Se debe remover el vaso de vez en cuando, hasta que el comprimido se disperse (esto puede llevar hasta 20 minutos). Se debe beber inmediatamente después de que se haya completado la dispersión (es decir, en 60 minutos). El vaso se debe enjuagar con medio vaso de agua, que debe beberse también. La dispersión puede ser administrada también a través de sonda nasogástrica o de gastrostomía.

### **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Lactancia

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO**

### **Evaluación del estado de mutación del EGFR**

Cuando se considere el uso de gefitinib como un tratamiento para el CPNM localmente avanzado o metastásico, es importante que en todos los pacientes se realice la evaluación de la mutación del EGFR en el tejido tumoral. En el caso de que una muestra tumoral no sea evaluable, entonces puede ser utilizado el ADN tumoral circulante (ADNtc) obtenido a partir de una muestra de sangre (plasma).

Para la determinación del estado de la mutación del EGFR en tumores o en el ADNtc, sólo deben utilizarse pruebas robustas, seguras y sensibles con utilidad demostrada, para evitar falsos negativos o falsos positivos

### **Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)**

En el 1,3 % de pacientes que reciben Gefitinib, se ha observado EPI, que puede ser de aparición aguda, y que en algunos casos ha sido mortal. Si los pacientes presentan un empeoramiento de los síntomas respiratorios como disnea, tos y fiebre, se debe interrumpir la terapia con Gefitinib y se debe evaluar al paciente inmediatamente. Si se confirma la EPI, se debe discontinuar el tratamiento con Gefitinib y tratar adecuadamente al paciente. En un estudio farmacoepidemiológico caso-control japonés que incluyó a 3.159 pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas que recibían Gefitinib o quimioterapia y que fueron seguidos durante 12 semanas, se identificaron los siguientes factores de riesgo para desarrollar EPI (independientemente de que el paciente recibiese Gefitinib o quimioterapia): fumador, mal estado funcional (PS  $\geq$  2), pulmón normal reducido evidenciado por TAC ( $\leq$  50 %), diagnóstico reciente de cáncer de pulmón a células no pequeñas (< 6 meses), EPI preexistente, edad avanzada ( $\geq$  55 años) y coexistencia de enfermedad cardíaca. Se observó un riesgo aumentado de EPI en los pacientes tratados con Gefitinib con respecto a los tratados con quimioterapia predominantemente durante las 4 primeras semanas de tratamiento (OR ajustada 3,8; IC del 95%:1,9 a 7,7); a partir de entonces el riesgo relativo fue más bajo (OR ajustada 2,5; IC al 95%: 1,1 a 5,8). El riesgo de mortalidad entre los pacientes tratados con Gefitinib o que recibían quimioterapia y que desarrollaron EPI fue mayor en pacientes con los siguientes factores de riesgo: fumador, pulmón normal reducido evidenciado por TAC ( $\leq$  50 %), EPI preexistente, edad avanzada ( $\geq$  65 años), y áreas extensas adheridas a la pleura ( $\geq$  50 %).

### **Hepatotoxicidad e insuficiencia hepática**

Se han observado alteraciones en las pruebas de función hepática (incluyendo aumento de los niveles de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, bilirrubina) presentándose de forma poco frecuente como hepatitis. Se han producido notificaciones aisladas de fallo hepático que en algunos casos fueron mortales. Por lo tanto, se recomiendan pruebas periódicas de la función hepática. Gefitinib debe usarse con precaución en presencia de cambios leves a moderados de la función hepática. Debe considerarse la interrupción del tratamiento si los cambios producidos son graves.

Se ha demostrado que la insuficiencia en la función hepática debida a cirrosis lleva a un aumento de las concentraciones plasmáticas de Gefitinib.

### **Interacciones con otros medicamentos**

Los inductores del CYP3A4 pueden aumentar el metabolismo de gefitinib y disminuir sus concentraciones plasmáticas. Por lo tanto, la administración concomitante de inductores del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, barbitúricos o preparados de plantas que contengan la Hierba de San Juan/*Hypericum perforatum*) puede reducir la eficacia del tratamiento y se debe evitar. (Ver Interacciones)

En pacientes con un genotipo metabolizador lento del CYP2D6, el tratamiento con un inhibidor potente del CYP3A4 podría elevar las concentraciones plasmáticas de gefitinib. Al inicio del tratamiento con un inhibidor del CYP3A4, los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar reacciones adversas a gefitinib (ver Reacciones adversas).

En algunos pacientes que toman warfarina junto con gefitinib se han notificado elevaciones en el Índice Internacional Normalizado (INR) y/o acontecimientos hemorrágicos (ver Interacciones). Los pacientes que toman warfarina y gefitinib concomitantemente deben ser monitorizados regularmente para detectar posibles cambios en el tiempo de protrombina (PT) o INR.

Los medicamentos que causan elevación prolongada significativa en el pH gástrico, como los inhibidores de la bomba de protones y antagonistas-H2

pueden reducir la biodisponibilidad y las concentraciones plasmáticas de gefitinib, y por lo tanto su eficacia. Los antiácidos pueden tener un efecto similar si se toman regularmente próximos en el tiempo a la administración de gefitinib.

Los datos de ensayos clínicos fase II, en los que se han empleado gefitinib y vinorelbina concomitantemente, indican que el primero puede exacerbar el efecto neutropénico de vinorelbina.

### **Precauciones de uso adicionales**

Se debe aconsejar a los pacientes que consulten a un médico inmediatamente si desarrollan:

- Diarrea grave o persistente, náuseas, vómitos o anorexia ya que estos pueden conducir de forma indirecta a un estado de deshidratación.

Estos síntomas deben tratarse como esté clínicamente indicado.

Los pacientes que presenten signos y síntomas sugestivos de queratitis, tales como agudización o empeoramiento de: inflamación ocular, lagrimeo, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor ocular y/o enrojecimiento ocular, deben acudir inmediatamente a un oftalmólogo.

Si se confirma un diagnóstico de queratitis ulcerosa, se debe interrumpir el tratamiento con Gefitinib, y si los síntomas no se resuelven, o si estos ocurren tras la restricción de Gefitinib, se debe considerar la interrupción permanente.

En un ensayo fase I/II que estudiaba el uso de Gefitinib y radiación en pacientes pediátricos, con glioma del tronco encefálico de diagnóstico reciente o glioma supratentorial maligno resecado de forma incompleta, fueron notificados 4 casos (1 mortal) de hemorragias a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC) entre los 45 pacientes incluidos. Se ha notificado un caso adicional de hemorragia en el SNC en un niño con un ependimoma en un

ensayo con Gefitinib sólo. No se ha establecido un aumento del riesgo de hemorragia cerebral en pacientes adultos con CPNM que reciben Gefitinib.

Se ha notificado perforación gastrointestinal en pacientes que toman Gefitinib. En la mayoría de los casos está asociado a otros factores de riesgo conocidos, incluyendo medicamentos concomitantes como esteroides o AINES, historial subyacente de úlcera GI, edad, fumador o metastásis intestinal en las zonas perforadas.

### **Información importante sobre algunos de sus componentes**

Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

### **INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

El metabolismo de Gefitinib es vía la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 (predominantemente) y vía CYP2D6.

### **Principios activos que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de Gefitinib**

Estudios *in vitro* han mostrado que Gefitinib es un sustrato de la glicoproteína p (Pgp). Los datos disponibles no sugieren ninguna consecuencia clínica de este hallazgo *in vitro*.

Las sustancias que inhiben el CYP3A4 pueden disminuir el aclaramiento de gefitinib. La administración concomitante de inhibidores potentes de la actividad del CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa, claritromicina, telitromicina) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Gefitinib. El aumento puede ser clínicamente relevante ya que las reacciones adversas están relacionadas con la dosis y la

exposición. En pacientes con un genotipo metabolizador lento del CYP2D6 el aumento podría ser más alto. En voluntarios sanos, el tratamiento previo con itraconazol (un inhibidor potente del CYP3A4) dio lugar a un aumento de un 80 % en el AUC medio de Gefitinib. En aquellos casos en que se esté administrando el tratamiento de forma concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4, el paciente debe ser cuidadosamente monitorizado para detectar posibles reacciones adversas a Gefitinib.

No existen datos sobre el tratamiento concomitante con un inhibidor del CYP2D6, pero inhibidores potentes de esta enzima podrían aumentar en unas dos veces las concentraciones plasmáticas de Gefitinib en metabolizadores rápidos del CYP2D6. Si se inicia tratamiento concomitante con un inhibidor potente del CYP2D6, el paciente debe ser cuidadosamente monitorizado para detectar posibles reacciones adversas.

### **Principios activos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de Gefitinib**

Los principios activos que inducen la actividad del CYP3A4 pueden aumentar el metabolismo y disminuir las concentraciones plasmáticas de Gefitinib y por lo tanto reducir su eficacia. Debe evitarse la administración concomitante de medicamentos que induzcan el CYP3A4 (por ejemplo fenitoína, carbamazepina, rifampicina, barbitúricos o la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)). En voluntarios sanos, el tratamiento previo con rifampicina (un potente inductor del CYP3A4) redujo el AUC medio de Gefitinib en un 83%.

Las sustancias que causan elevación prolongada significativa en el pH gástrico pueden reducir las concentraciones plasmáticas de Gefitinib y por lo tanto reducir su eficacia. Dosis altas de antiácidos de acción corta pueden tener un efecto similar si se toman regularmente próximos en el tiempo a la administración de Gefitinib. En voluntarios sanos, la administración concomitante de Gefitinib y ranitidina a una dosis que producía elevaciones



prolongadas en el pH gástrico  $\geq 5$ , dio lugar a una reducción del AUC medio de Gefitinib de un 47%.

### **Principios activos cuyas concentraciones plasmáticas pueden ser alteradas por Gefitinib**

Estudios *in vitro* han mostrado que Gefitinib presenta un potencial limitado para inhibir el CYP2D6. En un ensayo clínico en pacientes, Gefitinib fue administrado concomitantemente junto con metoprolol (un sustrato del CYP2D6). Esto dio lugar a un aumento del 35% en la exposición a metoprolol. Un aumento así podría ser potencialmente relevante en el caso de sustratos del CYP2D6 con un índice terapéutico estrecho. Cuando se considere el uso de sustratos del CYP2D6 en combinación con Gefitinib, se debe considerar realizar un ajuste de la dosis del sustrato del CYP2D6, especialmente para aquellos que tengan una ventana terapéutica estrecha.

Gefitinib inhibe *in vitro* la proteína transportadora BCRP, pero se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

### **Otras interacciones potenciales**

En algunos pacientes que toman concomitantemente warfarina se han notificado elevaciones del INR (Índice Internacional Normalizado) y/o acontecimientos hemorrágicos.

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### **Fertilidad**

Se debe aconsejar a mujeres en edad fértil de no quedar embarazadas durante el tratamiento.

#### **Embarazo**

No existen datos sobre el uso de Gefitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el

riesgo potencial para humanos. Gefitinib no debe usarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

### **Lactancia**

No se sabe si Gefitinib se excreta en la leche humana. Gefitinib y sus metabolitos se acumulan en la leche de ratas en periodo de lactancia. Gefitinib está contraindicado durante la lactancia, por lo tanto ésta debe interrumpirse mientras se esté recibiendo tratamiento con Gefitinib.

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Gefitinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, durante el tratamiento con Gefitinib, se ha notificado astenia. Por lo tanto, los pacientes que experimenten este síntoma deben tener cuidado cuando conduzcan o utilicen máquinas

## **REACCIONES ADVERSAS**

### **Resumen del perfil de seguridad**

En el análisis combinado de los ensayos clínicos fase III ISEL, INTEREST e IPASS (2.462 pacientes tratados con gefitinib) las reacciones adversas al medicamento (RAMs) más frecuentemente notificadas, que ocurren en más del 20% de los pacientes, fueron diarrea y reacciones cutáneas (incluyendo rash, acné, sequedad cutánea y prurito). Las RAMs normalmente ocurren durante el primer mes de tratamiento y son generalmente reversibles.

Aproximadamente el 8% de los pacientes tuvieron una RAM grave (criterios comunes de toxicidad, (CTC) grado 3 ó 4).

Aproximadamente el 3% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a una RAM.

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) ha ocurrido en el 1,3% de los pacientes, con frecuencia grave (CTC grado 3-4). Se han notificado casos que han sido mortales.

Tabla de reacciones adversas

El perfil de seguridad presentado en la Tabla 1 está basado en el programa de desarrollo clínico y la experiencia poscomercialización de gefitinib. Las reacciones adversas han sido asignadas, donde ha sido posible, a las categorías de frecuencia en la Tabla 1 en base a la incidencia de notificaciones comparables de reacciones adversas en el análisis combinado de los ensayos clínicos fase III ISEL, INTEREST e IPASS (2.462 pacientes tratados con gefitinib).

Las frecuencias de aparición de reacciones adversas se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raros ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

### Tabla 1

#### Reacciones Adversas

Reacciones adversas por órgano y sistemas y frecuencia		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Anorexia leve o moderada (CTC grado 1 ó 2).
Trastornos oculares	Frecuentes	Conjuntivitis, blefaritis y sequedad ocular*, principalmente leve (CTC grado 1).
	Poco frecuentes	Erosión corneal reversible y a veces en asociación con crecimiento aberrante de las pestañas. Queratitis (0,12%).
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hemorragia, como epistaxis y hematuria.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial (1,3%), a menudo grave(CTC grado 3-4). Se han notificado casos con resultados mortales.
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea, principalmente leve o moderada (CTC grado 1 ó 2).
		Vómitos, principalmente leves o moderados (CTC grado 1 ó 2).
		Náuseas, principalmente leves (CTC grado 1).
		Estomatitis, predominantemente de naturaleza leve (CTC grado 1).

	Frecuentes	Deshidratación secundaria a diarrea, náuseas, vómitos o anorexia. Sequedad de boca*, predominantemente leve (CTC grado1).
	Poco frecuentes	Pancreatitis. Perforación gastrointestinal
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Elevaciones de la alanino aminotransferasa, principalmente de leves a moderadas.
	Frecuentes	Elevaciones de la aspartato aminotransferasa, principalmente leves a moderadas. Elevaciones de la bilirrubina total, principalmente leves a moderadas.
	Poco frecuentes	Hepatitis**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Reacciones cutáneas, principalmente rash pustuloso leve o moderado (CTC grado 1 ó 2), a veces con picor y sequedad cutánea, incluyendo fisuras cutáneas, sobre una base eritematosa.
	Frecuentes	Alteración de las uñas.
		Alopecia.
		Reacciones alérgicas (1,1%), incluyendo angioedema y urticaria.
	Poco frecuentes	Síndrome eritrodisestesia palmo-plantar
Raras	Afecciones bullosas incluyendo necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens Johnson y eritema multiforme.	
	Vasculitis cutánea.	
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Elevaciones analíticas asintomáticas de creatinina en sangre.
		Proteinuria.
		Cistitis.
Raras	Cistitis hemorrágica.	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia, predominantemente leve (CTC grado 1).
	Frecuentes	Pirexia.

La frecuencia de las reacciones adversas a medicamentos relacionadas con valores anormales de laboratorio se basa en pacientes con un cambio en los parámetros relevantes de laboratorio de 2 ó más grados de los CTC respecto al valor basal.

\*Esta reacción adversa puede ocurrir asociada a otras condiciones de sequedad (principalmente reacciones cutáneas) observadas con gefitinib.

\*\*Incluye notificaciones aisladas de fallo hepático que en algunos casos fueron mortales.

## **Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)**

En el ensayo INTEREST, la incidencia de reacciones adversas del tipo de la EPI fue de un 1,4% (10) pacientes en el grupo de Gefitinib vs un 1,1 % (8) en el grupo de docetaxel. Una reacción del tipo de EPI fue mortal, y le ocurrió a un paciente que recibía Gefitinib.

En el ensayo ISEL, la incidencia de reacciones adversas del tipo de la EPI en la población global fue de aproximadamente un 1 % para ambos brazos de tratamiento. La mayoría de las notificaciones de las reacciones adversas tipo EPI procedían de pacientes de raza asiática y la incidencia de EPI entre pacientes de esta raza que recibieron tratamiento con Gefitinib y placebo fue de aproximadamente un 3 % y un 4 % respectivamente. Una reacción adversa del tipo EPI fue fatal, y ésta ocurrió en un paciente que recibía placebo.

En un estudio de seguimiento poscomercialización en Japón (3.350 pacientes) la tasa notificada de reacciones adversas de tipo EPI en pacientes que recibían Gefitinib fue 5,8%. La proporción de reacciones adversas tipo EPI con resultado mortal fue 38,6 %.

En un ensayo clínico fase III abierto (IPASS) en 1.217 pacientes en el que se comparó Gefitinib frente a la combinación de quimioterapia carboplatino/paclitaxel como primera línea de tratamiento en pacientes seleccionados en Asia con cáncer de pulmón a células no pequeñas avanzado, la incidencia de reacciones adversas de tipo EPI fue de un 2,6 % en el brazo de tratamiento con Gefitinib versus un 1,4 % en el brazo de tratamiento con carboplatino/paclitaxel.

## **Comunicación de reportes de reacciones adversas**

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la

relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de VANZANT a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

### **Sobredosificación**

No hay tratamiento específico en el caso de una sobredosis por Gefitinib y no están establecidos los posibles síntomas de sobredosis. Sin embargo, en ensayos clínicos fase I, un número limitado de pacientes fueron tratados con dosis diarias de hasta 1.000 mg. Se observó un aumento en la frecuencia y gravedad de algunas de las reacciones adversas, principalmente diarrea y rash cutáneo. Las reacciones adversas asociadas con la sobredosis deben ser tratadas sintomáticamente; en particular debe controlarse adecuadamente la diarrea grave.

En un ensayo, un número limitado de pacientes fueron tratados semanalmente con dosis de 1.500 mg a 3.500 mg, En este ensayo la exposición a Gefitinib no aumentó con el incremento de la dosis, los acontecimientos adversos fueron en su mayoría leves a moderados en cuanto a la gravedad, y fueron consecuentes con el perfil de seguridad conocido de gefitinib.

**“Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:**

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063.

Hospital Nacional "A. Posadas" Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica" Tel.: (0221) 451-5555

**“TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”.**

**“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica  
y no puede repetirse sin nueva receta médica”**

Conservar en su envase original, en un lugar seco, a temperatura ambiente entre 15° y 30° C.

## **PRESENTACIÓN**

Envases conteniendo 14, 28 y 30 comprimidos recubiertos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 58800

**Dirección Técnica:** Gabriel Saez. Farmacéutico.

**MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.**

Ruta Panamericana Km 36,5

B1619IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Provincia de Buenos Aires

Tel.: 03327-452629

[www.microsules.com.ar](http://www.microsules.com.ar)

Elaborado en:

Fecha última revisión: ... / ... / ...



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-67527747- MICROSULES - Prospectos - Certificado N58.800

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.10.22 16:59:52 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.10.22 16:59:53 -03:00